

Anness II
Konkluzjonijiet xjentifiċi

Konklużjonijiet xjentifiċi

Il-melatonina hija newroormon endoġenu li għandha rwol ewlieni fir-regolamentazzjoni tar-ritmi ċirkadjani u taċ-ċiklu ta' rqaq u qawmien (sleep-awake cycle). L-applikant ippreżenta applikazzjoni skont l-Artikolu 10(1) tad-Direttiva 2001/83/KE għal Melatomed 2mg, pilloli b'rilaġġ fit-tul (u ismijiet assoċjati). Il-prodott ta' referenza Circadin 2 mg pillola b'rilaġġ fit-tul (Neurim Pharmaceuticals) għie awtorizzat għall-ewwel darba fl-UE fl-2007. L-indikazzjoni proposta hija trattament għal żmien qasir ta' insomnija primarja, li għandha tittieħed filgħaxija, madwar siegħa sa sagħtejn qabel il-ħin tas-sodda u wara iklja.

Biex jappoġġa din l-applikazzjoni ġenerika u juri l-bijoequivalenza ta' Melatomed mal-prodott ta' referenza, l-applikant issottometta tliet studji ta' bijoequivalenza, inklużi żewġ studji b'doża waħda f'kundizzjonijiet fejn il-pazjent ikun kiel kif ukoll meta jkun sajjem. L-istudji piviali kollha twettqu qabel id-dħul fis-seħħ tal-Linja Gwida dwar l-evalwazzjoni farmakokinetika u klinika ta' forum ta' dożaġġ ta' rilaġġ modifikat EMA/CHMP/EWP/280/96 Rev1 (minn hawn 'il quddiem "linja gwida dwar l-MR").

F'konformità ma' din il-linja gwida, jenħtieġ li tintwera l-bijoequivalenza għal parametri addizzjonali li jirrappreżentaw il-forma tal-konċentrazzjoni tal-plażma meta mqabbla mal-kurva tal-ħin fl-istudji b'doża waħda f'kundizzjonijiet fejn il-pazjent ikun kiel kif ukoll meta jkun sajjem, bħal AUCs parzjali. Eżempji ta' AUC parzjali jingħataw bħala AUC parzjali bikrija (0 – valur ta' limitu t) u AUC parzjali terminali (valur ta' limitu t – t l-aħħar), separati minn punt ta' żmien ta' limitu predefinit.

F'Settembru 2025, wara s-sottomissjoni ta' din l-applikazzjoni, għie ppubblikat abbozz ta' linja gwida dwar il-bijoequivalenza speċifika għall-prodott (PSBGL) għal melatonin 2 mg pilloli b'rilaġġ prolongat, li jispeċifika l-limitu għall-AUCs parzjali bikrija u terminali, jiġifieri 3 sigħat għall-kundizzjonijiet fejn il-pazjent ikun sajjem, filwaqt li jiġu aċċettati punti ta' żmien aktar tard għall-kundizzjonijiet fejn il-pazjent ikun kiel. Dan l-abbozz ta' linja gwida jirrifletti perspettivi regolatorji reċenti dwar it-turija tal-bijoequivalenza għall-melatonin 2 mg pilloli b'rilaġġ prolongat u huwa miftuħ għall-konsultazzjoni pubblika sal-31 ta' Diċembru 2025. Għalhekk, għadu ma għie adottat.

Il-bijoequivalenza tal-parametru primarju predefinit (AUC_{0-t} u C_{max}) intweriet fl-istudji b'doża waħda f'kundizzjonijiet fejn il-pazjent ikun kiel kif ukoll meta jkun sajjem. Madankollu, peress li l-linja gwida dwar l-MR għie implimentata biss wara li twettqu l-istudji tal-applikant, l-AUCs parzjali ma għewx inklużi bħala parametri farmakokinetiċi primarji fl-istudji b'doża waħda. Konsegwentement, l-applikant wettaq analiżi post-hoc ta' AUCs parzjali għall-istudji fuq pazjenti li jkunu kielu u dawk li jkunu sawma, inkluż punt ta' limitu ta' 3 sigħat għall-istudju fuq pazjenti li jkunu sawma u 3 sigħat u nofs għall-istudju fuq pazjenti li jkunu kielu, filwaqt li qies ukoll il-fehmiet espressi fl-abbozz tal-PSBGL.

Fl-analiżi post-hoc, intweriet il-bijoequivalenza għall- AUC_{0-3h} u l- AUC_{3h-t} għall-istudju b'doża waħda fuq pazjenti li jkunu sawma. Madankollu, il-kriterji għall-bijoequivalenza ma għewx issodisfati għall- $AUC_{3.5-24h}$ parzjali terminali tal-istudju b'doża waħda f'kundizzjonijiet fejn il-pazjent ikun kiel, li wera intervall ta' kunfidenza wiesa' (90 % CI 74.27-119.54 %) filwaqt li l-kriterji ta' aċċettazzjoni għall-bijoequivalenza jkunu fi hdan 80-125 %.

L-Istat Membru ta' referenza kkunsidra li dan kien iġġustifikat b'mod adegwat mill-applikant, u li l-bijoequivalenza tista' titqies li ntweriet. Madankollu, l-lżvezja, bħala l-Istat Membru kkonċernat, ikkonkludiet li l-bijoequivalenza ma kinitx intweriet għall-parametri kollha meħtieġa inklużi fil-linja gwida dwar l-MR. L-lżvezja qieset li dan jikkostitwixxi riskju serju potenzjali għas-saħħa pubblika u għalhekk, dik kienet tal-fehma li l-applikazzjoni ma setgħetx tiġi approvata. B'mod ġenerali, waqt il-proċedura tas-CMDh ma setax jintlaħaq ftehim, u din il-kwistjoni għie riferuta lis-CHMP.

Sommarju ġenerali tal-evalwazzjoni xjentifika mis-CHMP

Is-CHMP ġie mistoqsi jekk il-prodott mediċinali ġeneriku jistax jittqies b'ha b'bijoequivalenti għall-prodott mediċinali ta' referenza, minhabba li ma ntwerietx il-bijoequivalenza għall-AUC parzjali terminali (3 sigħat u nofs-24 siegħa) fl-istudju b'doża waħda f'kundizzjonijiet fejn il-pazjent ikun kiel.

Is-CHMP innota li l-linja gwida dwar l-MR titlob li l-punt ta' żmien għat-tneħħija (truncating) tal-AUC parzjali jkun iġġustifikat abbażi tal-profil PK u speċifikat minn qabel fil-protokoll tal-istudju. F'dan il-każ speċifiku, peress li l-istudju twettqu qabel ma giet ippubblikata l-linja gwida dwar l-MR, intgħażlu limiti differenti għall-AUCs parzjali post-hoc. Intgħażlu punti ta' limitu ta' 3 sigħat (għall-pazjenti li jkunu sawma) u 3 sigħat u nofs (għall-pazjenti li jkunu kielu) sabiex l-esponiment ġenerali seta' jinqasam f'żewġ AUCs parzjali uguali. Barra minn hekk, intużaw punti ta' limitu ta' 6 sigħat, 7 sigħat, 12-il siegħa, u 14-il siegħa biex jirriflettu d-durata tipika tal-irqad u r-ritmu ċirkadian tal-melatonina endoġena, kif ukoll id-durata li għaliha huma mistennija konċentrazzjonijiet rilevanti tal-melatonina. Barra minn hekk, dawn il-limiti evitaw intervalli ta' fażi tardiva li jipprezentaw konċentrazzjonijiet qrib il-limitu aktar baxx ta' kwantifikazzjoni, li għalihom il-varjabbiltà tal-proporzjonijiet tat-test/referenza hija sostanzjalment minfuha u mhux informattiva.

Is-CHMP ikkunsidra li l-punti ta' limitu għall-AUCs parzjali żguraw karatterizzazzjoni robusta tal-forma tal-konċentrazzjoni tal-plażma meta mqabbla mal-kurva taż-żmien u aċċetta l-kalkolu tal-AUCs parzjali korrispondenti post-hoc.

Is-CHMP innota li l-istat ta' sawm kien il-kundizzjoni l-aktar sensittiva biex jiġu identifikati d-differenzi fil-formulazzjoni, u li l-BE intweriet b'mod konklużiv fl-istat ta' sawm għall-parametri speċifikati minn qabel u post-hoc kollha. Barra minn hekk, l-AUCs parzjali bikrija (0-3 sigħat u nofs; 0-6 sigħat, 0-12-il siegħa) issodisfaw b'mod konsistenti l-kriterji ta' aċċettazzjoni standard kemm f'kundizzjonijiet fejn il-pazjent ikun kiel kif ukoll meta jkun sajjem. Barra minn hekk, is-similarità viżiva tal-profil ta' konċentrazzjoni-ħin tal-plażma taħt il-kundizzjonijiet kollha mhijiex ikkontestata.

Is-CHMP ikkunsidra li l-intervall ta' kunfidenza wiesa' għall-AUC parzjali tardiva f'kundizzjonijiet fejn il-pazjent ikun kiel (minkejja l-istima tal-punt qrib l-unità) lil hinn minn 6 sigħat kien iġġustifikat biżżejjed minn varjabbiltà għolja xprunata minn konċentrazzjonijiet baxxi ħafna, qrib il-linja bażi fil-kuntest ta' daqs ta' kampjun żgħir (N=24) għall-analiżi post hoc fl-istudju fuq pazjenti li jkunu kielu.

B'mod ġenerali, meta wieħed iqis il-parametri farmakokinetiċi tas-soltu (AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$ u C_{max}), l-AUCs parzjali bikrija, kif ukoll is-similarità viżwali tal-profil ta' konċentrazzjoni-ħin fil-plażma taħt il-kundizzjonijiet kollha, is-CHMP ikkunsidra li l-ġustifikazzjoni tal-applikant hija aċċettabbli. Għalhekk, il-bijoequivalenza bejn it-test ta' melatonin 2 mg pilloli b'rilaxx fit-tul u Circadin 2 mg pilloli b'rilaxx fit-tul hija kkunsidrata b'ha murija biżżejjed.

Raġunijiet għall-opinjoni tas-CHMP

Billi,

- Il-Kumitat ikkunsidra r-riferiment skont l-Artikolu 29(4) tad-Direttiva 2001/83/KE.
- Il-Kumitat ikkunsidra t-totalità tad-data sottomessa mill-applikant fir-rigward tal-oġġezzjonijiet li tqajmu b'ha riskju serju potenzjali għas-saħħa pubblika.
- Il-Kumitat kien tal-fehma li d-data pprovduta għall-parametri farmakokinetiċi tas-soltu (AUC_{0-t} , AUC_{inf} u C_{max}), l-AUCs parzjali bikrija kif ukoll is-similarità tal-profil ta' konċentrazzjoni-ħin fil-plażma f'kundizzjonijiet fejn il-pazjent ikun kiel kif ukoll meta jkun sajjem, juru b'mod adegwat il-bijoequivalenza.
- Il-Kumitat għalhekk ikkunsidra li d-data pprovduta hija biżżejjed biex turi l-bijoequivalenza bejn Melatomed u ismijiet assoċjati u l-prodott mediċinali ta' referenza.

B'konsegwenza ta' dan, il-Kumitat iqis li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' Melatomed u ismijiet assoċjati, 2mg pilloli b'rilaxx fit-tul huwa favorevoli u għalhekk jirrakkomanda l-għoti tal-awtorizzazzjoni(jiet) għat-tqegħid fis-suq għall-prodotti mediċinali msemmija fl-Anness I tal-opinjoni tas-CHMP. L-informazzjoni dwar il-prodott tibqa' kif inhi fil-verżjoni finali miksuba matul il-proċedura tal-grupp ta' Koordinazzjoni kif imsemmi fl-Anness III tal-opinjoni tas-CHMP.